Aus der Allgemeinen Poliklinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. GIGON)

Beitrag zur Frage des Einflusses der Milz auf den normalen und hyperthyreotischen Gas-Stoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

WALTHER MANNHEIMER

aus MAINZ.

BASEL 1934

PHILOGRAPHISCHER VERLAG

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0123

Aus der Allgemeinen Poliklinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. GIGON)

Beitrag zur Frage des Einflusses der Milz auf den normalen und hyperthyreotischen Gas-Stoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

WALTHER MANNHEIMER

aus MAINZ.

BASEL 1934

PHILOGRAPHISCHER VERLAG

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. A. Gigon.

Tag der Promotion: 12. Juli 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Jede Zelle ist Angriffspunkt und damit Entgiftungsort für Thyroxin. Hauptsächlich ist es Leber- und Muskelzelle, die unter Thyroxin an Glykogen verarmen. *Krayer* (1) wies nach, dass 47% des mit Thyroxin einverleibten Jods schon nach drei Stunden durch die Galle ausgeschieden wird. Entgiftungsort für das Thyroidea-Hormon scheint auch das Blut und das Knochenmark zu sein: *Anselmino* und *Hoffmann* (2) extrahierten daraus einen den hyperthyreotischen Grundumsatz senkenden und auch in anderen Beziehungen antithyreoid wirkenden Stoff. *Balo, Lowas, Bach* und *Neufeld* (3) verhinderten mit einem Pancreasextrakt die tödliche Thyroxinvergiftung. Viele Literaturhinweise, die im folgenden kurz durchgesprochen werden sollen, schreiben auch der *Milz* einen weitgehenden Einfluss - sei es nun die *Menge* des auszuscheidenden Hormons, sei es die Art seiner *Auswirkung* in der *Peripherie* regelnd - auf die Schilddrüsenhormonwirkung zu.

Als wichtigste Tests für die Wirkung des Thyroxins sind anzuführen:

1) Tod an Thyroxinvergiftung.
2) Gewichtsverlust
3) Glykogenschwund aus Muskeln und Leber (5).
   Fett-, Kreatin- und Kreatininverarmung der Leber und anderer Organe (6)
4) Verminderung oder Verschwinden der Serumlipase (3)
5) Erhöhung des Grundumsatzes.
6) Verminderte Toleranz gegen Sauerstoffmangel in der Unterdruckkammer (7)
7) Erhöhung der CO_2-Produktion überlebender Organe thyroxinisierter Tiere oder normaler überlebender Gewebe in verdünten Tyhroxinlösungen (8) (nicht allgemein bestätigt (9).)
8) Beschleunigung der Amphibienmetamorphose (Gudernatsch).
9) Steigerung des Blutzuckers und Verminderung der Kohlehydrattoleranz (10).(14).
10) Erhöhung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. (11)
11) Beschleunigte Blutbildung nach künstlichen Anämien. (12)
12) Festigung gegen Acetonitrilvergiftung. (Reid Hunt-Reaktion).

Methoden zur Prüfung des Einflusses der Milz auf einen dieser Effekte sind Milzexstirpation oder Verfütterung von Milzextrakten.

Auf manchen dieser Thyroxineffekte*) hat die Milz einen experimentell sicher fundierten Einfluss im Sinn einer Hemmung. Die älteste Arbeit in dieser Richtung ist die von Streuli (7), die angibt, dass entmilzte Ratten sehr viel schlechter Unterdruckkammer vertragen als normale Ratten. *Mansfeld* (13) fand, dass thyrektomierte Ratten gegen Sauerstoffmangel recht unempfindlich sind — wurden sie später auch noch splenektomiert, so wurden die Tiere wieder normalempfindlich.

Weniger einheitlich sind die Versuche, die den Einfluss der Milz auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel beleuchten. *Abelin* (10) spricht direkt von einem Paralellismus zwischen diabetischem und hyperthyreotischem Organismus. Milzexstirpation verursacht nach *Togawa* (14) bei unverändertem Blutzuckerspiegel eine Senkung der Kohlehydrattoleranz. *Bierry, Rathéry* und *Levine* (15) berichten von einer Blutzuckersteigerung von 50% nach Milzexstirpation, was *Ducuing, Rouzaud* und *Soula* (16) nicht bestätigen können. *Noma* (17) erhielt nach Splenektomie, sowie nach Blockierung des reticulo-endothelialen Systems (RES) durch Elektrargol eine verlängerte Blutzuckerkurve. *Goebel* (18) erzielte nach Blockierung des RES Hyperglykämie - dies fand nicht statt, wenn die Schilddrüse entfernt wurde. Gleichsinnige Resultate hatte *Venulet* (19), der auf Milzexstirpation und RES-Blockade Blutzuckererhöhung und Verarmung der Leber an Glykogen erzielte. Widersprechende Ergebnisse hatten *Stschedrowitzki* und *Selzter* (20), die eine Blutzuckersenkung fanden. Im selben Sinn sprechen die Resultate von *Bouisset, Rouzaud* und *Soula* (21), die eine Blutzuckersteigerung nach Verfütterung von Milzextrakten erhielten. *Heppe* und *Schliephake* (22) dagegen konnten mit ihren Milzextrakten eine Blutzuckersenkung bewirken. *Flaum* und *Schlesinger* (23) bewiesen die Hormonnatur ihres ebenfalls blutzuckersenkenden Milzstoffes durch Parabioseversuche. *Marx* (24) will sogar gewisse Fälle von Diabetes mit Milzextrakten günstig beeinflusst haben. *Fiessinger, Noel* und *Cattein* (25) griffen in neuerer Zeit auf dieses Thema zurück und klärten *dadurch* etwas die Tatsachen, dass sie ihre Milzextrakte vollständig rein darstellten und sie einerseits auf normale und milzlose Kaninchen, andererseits auf Hunde wirken liessen. Sowohl beim normalen wie beim milzlosen Kaninchen, ebenso

*) Ein Beispiel dafür, dass nicht alle Thyroxineffekte durch ein Agens zu hemmen sind, ist folgendes: Insulin vermag sehr wohl die kohlehydrat-toleranz-senkende Wirkung des Thyroxins aufzuheben, sogar histologisch das Bild der Schilddrüsenhypofunktion zu erzeugen (4), nicht aber vermag Insulin die Wirkung des Thyroxins auf den Lipasegehalt des Blutserums zu hemmen, eine Tatsache, die Balo, Lowas, Bach und Neufeld (3) auf ihren Pancreasextrakt «Retardin» brachte.

beim milzlosen Hund sind sie blutzuckersenkend, am Normalhund dagegen unwirksam. In einer späteren Arbeit wird von denselben Resultaten am Mensch berichtet.

Des weiteren unterrichten uns über die Beziehungen Milz-Schilddrüse folgende Befunde: Der Wasser-Stoffwechsel wird nach Splenektomie gesteigert. Nachfolgende Thyrektomie stellt wieder normale Verhältnisse her. (*Dietiker* und *Asher* (26). In neuester Zeit wird auch von einem antidiuretischem Effekt von Milzextrakten berichtet. (27)

Weniger gut deutbar sind die oft beobachteten Milztumoren bei Basedow und bei Thyroxinversuchen, (28) (*Tietze* (29) spricht (aus seinen histologischen Befunden schliessend) von einer Leistungshypertrophie der Milz) und die von *Grafe* (30) beschriebenen Grundumsatzerhöhungen bei Milztumoren verschiedener Art.

Gasparini (31) erzielte mit Milzextrakten das histologische Bild einer Schilddrüsen-Unterfunktion — Splenektomie rief das Bild der *Hyper*funktion hervor.

Nach *Nakayama* (32) scheint ein „Synergismus" Milz-Schilddrüse in Bezug auf die Adrenalinempfindlichkeit zu bestehen: An schilddrüsenlosen Tieren ist Adrenalin weniger als an normalen, an thyroxinisierten Tieren gesteigert wirksam — nachfolgende Milzexstirpation senkt den Adrenalineffekt noch unter den der schilddrüsenlosen Tiere. *Chahowitch* (33) zufolge soll jedoch Adrenalin bei normalen und milzlosen Kaninchen gleich wirken. *Schliephake* (34) endlich hat in Bezug auf die Magensaftsekretion und die Empfindlichkeitssteigerung für parasympathicomimetische Gifte ein „antagonistisches" Verhältnis Milz-Schilddrüse festgestellt.

Nach *Shingu* (35) existiert ebenfalls ein Schilddrüsen-Milz-„Antagonismus" in Bezug auf die Indikanbildung.

Nach *Leites* (36) wird die Speicherungsfähigkeit des RES nach Thyrektomie gesteigert, unter Thyroxin wieder vermindert. *Schliephake* und *Sincke* (37) erzielten mit ihrem Milzextrakt einen Effekt, der wiederum im Sinn eines „Antagonismus" Milz-Schilddrüse spricht: Gesteigerte Speicherungsfähigkeit des RES. Für eine gleichsinnige Wirkung der Milzextrakte sprechen auch *Tanakaya's* (38) Resultate: Lebergifte wirken schneller und heftiger, wenn die Milz exstirpiert oder das RES blockiert wird.*) Milzextrakte sollen dle Empfindlichkeit für Lebergifte (Thyroxin?) wieder herabsetzen.

---

*) Entsprechend fanden Dell'Acqua und Straus (40), dass durch Blockierung des RES an der Wirkung des Thyroxins auf die Serumlipase zumindest nichts geändert wird, (während Bauer und Hoffman (41) den Lipasesturz auf Thyroxin mit dem Extrakt aus Blut und Knochenmark nach Anselmino und Hoffmann (2) prompt hemmen konnten).

Allerdings glauben *Flaum* und *Lauda* (42), Milzexstirpation nich durch Blockierung ersetzen zu dürfen: Bartonellenanämie kann nach Milzexstirpation nicht durch Extrakte behoben werden. Wohl aber schützt den milzlosen Parabionten ein Normaltier vor Bartonellenanämie.

Was die Blutbildung betrifft, so existieren zahlreiche Arbeiten über den hemmenden Einfluss von Milzextrakten, bzw. Thyrektomie und den fördernden von Milzexstirpation, bzw. Thyroxingabe. (43) Sogar die Klinik bedient sich schon der Milzextrakte zur Behandlung der Polycythämieen, (44), was allerdings von einigen Autoren (45) abgelehnt wird.

Was die Beziehungen Schilddrüsse — Milz in Bezug auf den Grundumsatz betrifft, so existieren in der Literatur weniger zahlreiche Arbeiten, die sich dazu noch weitgehend widersprechen. Dies wird hauptsächlich von folgenden Faktoren bedingt: Erstens benutzen die verschiedenen Autoren auf verschiedene Art hergestellte Milzextrakte. Zweitens: Die Schilddrüse scheint nach *Abelin* (46) gleichzeitig Agonisten und Antagonisten ins Blut abzugeben: Unter normalen Umständen wird Thyroxin und Dijodthyrosin in ausgeglichenem Verhältnis gebildet. Während der Hyperfunktion ist das Verhältnis der beiden „Teilhormone" zu Gunsten des Thyroxins gestört. Soll also durch Milzexstirpation die Schilddrüse „enthemmt" werden, so stören sofort selbstregulatorische Vorgänge in der Schilddrüse und auch Regulationen von anderen Organen her, die die Rolle der Milz übernehmen, die reinen Ergebnisse. Dies führt zum dritten Faktor, der klare und konkrete Resultate verhindert Die Milz ist mehr ein Organ, das in die Funktionen anderer Organe eingreift, als ein solches mit selbständigen, spezifischen Aufgaben. *Nakayama* (47) schreibt in seiner Arbeit über den Einfluss von Eiweissfütterung auf den respiratorischen Umsatz des normalen und milzlosen Hundes: „ . . . . die Milz ist ein planetarisches Organ, ein Hilfsorgan, dem fast nie beschieden ist, Hauptträger einer Funktion zu sein . . . Was geschieht, wenn die Milz fehlt, hängt weitgehend von der Leistungsfähigkeit anderer Organe ab . . . . „ (So soll z. B. nach *Bernet* (48) der Eiweissumsatz von milzlosen Kaninchen besonders deutlich nur unter Sauerstoffmangel oder bei Pneumothorax erhöht sein). Endlich sind bei der individuellen Verschiedenheit des Ansprechens einzelner Tierarten auf Thyroxin ebenfalls Widersprüche in der Literatur zu erwarten. Doch fehlen solche — aus oben erwähnten Gründen — auch bei ein und derselben Tierart nicht. Deshalb wurde eine neue Arbeit als Teilbeitrag zu diesem Thema für berechtigt gehalten, um so mehr als über das Verhältnis

Milz — Schilddrüse in Bezug auf den Grundumsatz weniger Literatur existiert als in Bezug auf andere Funktionsgebiete.

Zuvor seien aber noch einige Daten aus der Literatur aufaufgezählt: *Danoff* (49) stellte bei Ratten eine Grundumsatzerhöhung und eine Erhöhung der Wasserausscheidung nach Milzexstirpation fest. *Hauri* (50) erzielte dieselben Resultate wie *Danoff* am Kaninchen. Dagegen konnte *Chu Koda* (51) beim Hund keinen Einfluss der Milzexstirpation auf den Grundumsatz feststellen. Ebensowenig *Doubler* (52), auch bei eisenarmer Kost nicht. Auch *Nakayama* (47) fand, das Entmilzung keinen wesentlichen Einfluss auf den Grundumsatz hat und ihn bei eisenarmer Kost sogar senkt. Ebenso sinkt die spez. dyn. Eiweisswirkung nach Entmilzung. Ebenfalls *Danoff* widersprechende Schlüsse — allerdings am Menschen — zieht *Singer* (53) aus seiner Arbeit. Auch *Takahashi* (54) sieht meist keine Erhöhung, oft sogar Erniedrigung des Grundumsatzes nach Splenektomie. Am Kaninchen konnten *Marine* und *Baumann* (55) keine Grundumsatzsteigerung nach Entmilzung feststellen. Sie lehnen einen „Antagonismus" Schilddrüse-Milz ab. Ebenso *Aszodi* (56), der bei Ratten wechselnde Einflüsse der Entmilzung konstatierte.*) In einer späteren Arbeit fand dagegen *Stolz* (57), dass Splenktomie den Grundumsatz zwei Jahre lang steigert. Die spez. dyn. Eiweisswirkung sei sogar drei Jahre erhöht. Ebenso fand *Peracchia* (58) an Hunden 16—25%ige Grundumsatzerhöhungen nach Milzexstirpation. In neuerer Zeit hat *Mark* (59) mit Frischmilz Grundumsatzsenkungen bei Hyperthyreosen und Basedowkranken erziehlt und schlägt die Milzbehandlung an Stelle der Plummerschen Jodvor behandlung vor. An Hunden soll der Thyroxineffekt durch Milzgaben zu hemmen sein.

Wie schon erwähnt, wird in verschiedenen Arbeiten betont, dass die Wirkung der Milzexstirpation bald zurückgeht, weil andere Organe die Milz „vertreten" können. Zu nennen sind hier Lymphdrüsen und Thymus. *Zondek* (60) fasst die Thymusvergrösserungen bei Basedow als Zeichen eines Antagonismus' auf. Nach *Sklower* (61) soll Thymusextrakt den Gewichtssturz und den Grundumsetz thyroxinisierter Tiere bremsen können. Im selben Sinn sprechen *Kriszenski's* (62) Resultate bei Tauben. *Hart* (63) zufolge soll Tymusgabe histologisch das Bild der Schild-

*) Aszodi betont mit Recht ausdrücklich, dass Aenderungen nach Entfernung eines Organs hauptsächlich sekundärer Natur, nur Folgeerscheinungen einer durch die Organentfernung primär entstandenen Aenderung anderer Natur sind, dass evtl. der Milz primär gar kein Einfluss auf den Energieumsatz zukommt. Ein solcher primärer Milzeffekt sei z. B. die Aenderung der Blutzusammensetzung.

drüsenhypofunktion erzeugen. Nach *Nitschke* (64) soll ein Milz-Tymusextrakt am Meerschweinchen grundumsatzsenkend wirken, ebenso am gesunden Menschen (bis minus 23%) Gleichzeitig werde der PO_4-Gehalt des Blutes gesenkt, welchen Effekt Thyroxin bei Ratten wieder wett machen soll (65). Thyrektomie soll bei jungen Tieren eine nicht durch Vigantol und Lebertran heilbare Rachitis erzeugen. Schon früher (66) stellte *Nitschke* an rachitischen Säuglingen (also mit niedrigem PO_4 des Blutes) Grundumsatzwerte bis minus 22% fest. In einer anderen Arbeit (67) trennte *Nitschke* 2 Substanzen aus seinem Milz-Thymus-Lymphdrüsenextrakt: eine wasserlösliche, den Calciumspiegel senkende, für die Säuglingstetanie verantwortliche Substanz und eine PO_4-senkende, (für Rachitis verantwortliche ?), acetonlösliche Substanz, welch letztere *allein* auch Grundumsatz- (und Temperatur- und Blutzucker-) senkend sein soll. Histologisch erzeuge sie das Bild der Schilddrüsen-Hypofunktion.

Wir kommen nun zur Besprechung unserer eigenen Versuche, die nochmals nachprüfen sollten, ob Milzextrakte einen Einfluss auf den normalen und den durch Thyroxin gesteigerten Grundumsatz haben. Zuvor sei aber noch etwas ausführlicher die

METHODIK

besprochen, weil sie dank der neuen, von *Thurnherr* (68) angegebenen thermochemischen Kohlensäurebestimmung weitgehend vereinfacht werden konnte und als Beispiel dafür angeführt werden kann, dass auch in einem durch den laufenden Tagesbetrieb fast völlig in Anspruch genommenen Polikliniklabor unter geringstem Aufwand an Zeit und Material zahlreiche und zuverlässige Grundumsatzbestimmungen durchgeführt werden können.

Als Versuchstiere dienten 180—250 Gramm schwere, erwachsene, männliche weisse Ratten. Die Nahrung (Milch und Brot) blieb stets die gleiche, so dass das Körpergewicht annähernd konstant blieb. Die Stoffwechselversuche wurden nach dem Muster der *Abelin*'schen Arbeiten in drei Perioden geteilt: 1) Vorperiode zur Feststellung des normalen Ruhe-Nüchtern-Wertes. (ca. 2—3 Wochen) 2) Hauptperiode mit Medikation von Thyroxin, Milz, bzw. Thyroxin und Milz. (ca. 2—3 Wochen) 3) Nachperiode (ca. 2 Wochen)

Vor Beginn der Vorperiode wurden bei jedem Tier zahlreiche Leerversuche zur Gewöhnung an die neue Umgebung gemacht, so dass bei Beginn der eigentlichen Versuche (Vorperiode) die Tiere schlafend oder zumindest ganz ruhig den Versuch überstanden. War jedoch ein Tier ausnahmsweise unruhig, so wurde

der Versuch abgebrochen und später neu begonnen. Auch wurden die Versuche stets zur selben Tageszeit (9—12 Uhr) gemacht. Erst danach wurden die Tiere wieder gefüttert. An ein und demselben Tier wurden nur alle 2 Tage Nüchternbestimmungen vorgenommen, damit die Tiere ausreichend Zeit zum Fressen hatten.

Der Grundumsatz wurde an Hand der CO_2 — Produktion gemessen. Die Tiere blieben 15 Stunden lang vor Versuchsbeginn nüchtern. Der Versuch dauerte eine halbe Stunde. Von CO_2, durch eine vorgeschaltete Waschflasche mit Kalilauge befreite Luft wurde mit einer stets konstanten Stundengeschwindigkeit von 6 Liter durch den Respirationskasten ventiliert. Dies geschah mittels einer 3 Liter fassenden Mariotte'schen Flasche. Ebensoviel Liter (3,2 minus durchschnittlich 0,2 Liter Raumverdrängung durch das Versuchstier) fasste der Respirationskasten. Da am Ende des Versuchs die CO_2 — Konzentration in der Mariotteschen Flasche und im Respirationskasten die gleiche war, wurden die aus ersterer bestimmten CO_2 — Werte verdoppelt.

In die CO_2 — Absorptionsschlange (nach *Thurnherr)* wurde nur ein Drittel (1 Liter) des Inhaltes der Mariotte'schen Flasche herübergedrückt, damit die Absorption, die für 1 Liter konstant 4 Minuten dauerte, nicht zu viel Zeit in Anspruch nahm, (Fehlerquelle wegen Korrektur der Zimmertemperatur-Schwankungen). In 4 Minuten änderte sich die Zimmertemperatur um nie mehr als 3-Hunderstel Grade nach oben oder nach unten. Die Flüssigkeit, die die Exspirationsluft aus der Mariotteschen Flasche in die Absorptionsschlange drückte, sowie die in der Mariotte'schen Flasche befindliche, war angesäuertes (1% H_2SO_4), mit CO_2 gesättigtes Wasser, in dem sich von der Exspirations-Kohlensäure *nichts* lösen konnte.

Ein Liter Exspirationsluft ergab Wärmetönungen von 40 bis 120 Hunderstel Grad. Diese wurden an der auf 0 Grad und 760 mm Druck reduzierten Eichkurve in Gramm CO_2 umgerechnet, sodass der tägliche Barometerstand und die tägliche Temperatur nicht berücksichtigt werden brauchte. Bei besonders extremen Barometerständen oder Zimmertemperaturen wurden Kontrolleichungen vorgenommen, die, auf 0 Grad und 760 mm reduziert, immer identische Werte ergaben. So wurden z. B. für „40" ccm CO_2 bei 24 Grad und 730 mm: 80,5 Hundertstel Grad, bei 20 Grad Zimmer-temperatur und 755 mm Druck: 84,0 Hundertstel Grad Temperaturerhöhung gefunden, — ein Beweis für das zuverlässige Arbeiten der Apparatur.

Ein Liter Exspirationsluft enthielt also etwa 20 bis 60 ccm CO_2, auf welchen Bereich dann auch die Apparatur geeicht wurde.

Nach etwa 150 ccm CO_2, d. h. also nach etwa 2 — 7 Versuchen, wurde die Apparatur gereinigt und mit neuer 33%iger Kalilauge beschickt. Wie üblich wurden die erhaltenen Werte auf Kilo Körpergewicht und Stunde Versuchsdauer umgerechnet. Die erhaltenen Werte (durchschnittlich 2,10 Gramm) stimmen mit den in der Literatur gefundenen gut überein.

Fehlerquellen hat die Methodik in Bezug auf Bestimmung der CO_2 — Menge nur die der Ablesefehler (0,5%), in Bezug auf das Verhalten der Tiere während des Versuches die üblichen, mit ± 10% zu kalkulierenden.

Wegen oben erwähnter Befunde von *Leites, Schliephake* und *Tanakaya* (37 — 39) war uns der von der Firma Patermann — Teltow hergestellte Extrakt*) aus Milz und übrigen reticuloendothelreichen Organen sehr willkommen zur Prüfung der Beeinflussbarkeit der Thyroxinwirkung **) durch Milz und Reticuloendothel.

Die Ergebnisse geben folgende drei Tabellen wieder. Die erste als Beispiel aus der ersten Tiergruppe, die *nur* Thyroxin erhielt. Sie zeigt Grundumsatzsteigerungen von + 66% bis + 103%. Ein Tier ist während der Thyroxinbehandlung unter Schwitzen, Atemnot und Durchfällen gestorben. Die Sektion ergab Stauungsorgane und vereinzelte Lebernekrosen.

Tabelle I.

Erstes Tier	Zweites Tier	Drittes Tier
Durchschnittsnüchternwert aus 6 Versuchen . . 2,22*)	Durchschn. N. W. aus 5 Versuchen 2,31*)	Durchschn. N. W. aus 5 Versuchen 2,06*)
Durchschn.gewicht 254	Durchschn.gewicht 182	Durchschn.gewicht 188
CO_2-Ausscheidung nach insgesamt 3,0 mg Thyroxin in 13 Tagen . . 3,31*) (Tod am 13. Tag)	CO_2-Ausscheidung nach insges. 3,7 mg Th. in 16 Tagen . . . . . 3,82*)	CO_2-Ausscheidung nach insges. 4,2 mg Th. in 16 Tagen . . . . . 4,18*)
= + 49 %	= + 66 %	= + 103 %
Gewichtverlust in % — 19 %	Gewichtverlust in % — 20 %	Gewichtverlust in % — 13 %

*) In Gramm pro Stunde und Kilo.

Nach Aussetzen des Thyroxins ging der Grundumsatz meist im Verlauf von einer Woche auf normale Masse zurück. Der Ge-

*) Für die Uebersendung einer grösseren Menge dieses Extraktes (« Splendothelan ») sei der Fabrik auch an dieser Stelle gedankt.

**) Das Thyroxin wurde uns dankenswerterweise von der Firma Hoffmann-La Roche - Basel zur Verfügung gestellt.

wichtsverlust glich sich etwa nach 14 Tagen wieder aus. Diese erste Tiergruppe diente als Kontrolle zu der zweiten, die Thyroxin *und* „Splendothelan" erhielt. Jedes Tier frass etwa 2 — 3 pulverisierte, mit Milch und Brosamen vermengte „Splendothelan"-Tabletten am Tag. Jedes Tier erhielt die Thyroxingaben seines entsprechenden Kontrolltieres aus der ersten Tiergruppe. Die zweite Tabelle zeigt Grundumsatzsteigerungen von + 88% bis + 148% Ein Tier ist unter starkem Durchfall, Gewichtsverlust und Kräfteverfall während der Behandlung gestorben. Die übrigen Tiere zeigten Gewichtsverluste bis 25% und die anderen Zeichen der eingetretenen, vollen Thyroxinwirkung wie die Tiere der ersten Gruppe. Die eine Grundumsatzsteigerung von + 148% die weit über den Wert des entsprechenden Kontrolltieres hinausgeht, sowie die gleiche Thyroxinwirkung bei den anderen Tieren der 2. Gruppe scheinen dafür zu sprechen, dass der Thyroxineffekt von unserem Milz — RES — Präparat noch gesteigert, zumindest jedoch sicher nicht gehemmt wird. Unser Ergebnis ist also mit den obenwähnten Resultaten von *Chu Koda, Doubler, Nakayama, Singer, Takahashi, Marine* und *Baumann, Aszodi* gut in Einklang zu bringen. *Danoffs* und *Hauris* Arbeiten sind schon des öfteren bezweifelt worden, auch *Nitschkes* und *Marks* Ergebnisse werden noch einer eingehenden Nachprüfung bedürfen.

Tabelle II.

(Thyroxin plus „Splendothelan" — Tiere)

Erstes Tier	Zweites Tier	Drittes Tier
Durchschn. N. W. aus 5 Versuchen 2,15*)	Durchschn. N. W. aus 5 Versuchen 2,17*)	Durchschn. N. W. aus 8 Versuchen 1,84*)
Durchschn.gewicht 232	Durchschn.gewicht 194	Durchschn.gewicht 263
CO_2-Ausscheidung nach insges. 2,5 mg Thyr. und 16 Tabl. «Splendothelan» in 10 Tagen . . . . . 2,92*) = + 36 %	CO_2-Ausscheidung nach insges. 3,6 mg Thyr. und 31 Tabl. «Splendothelan» in 16 Tagen . . . . . 5,39*) = + 148 %	CO_2-Ausscheidung nach insges. 4,1 mg Thyr. und 40 Tabl. «Splendothelan» in 16 Tagen . . . . . 3,47*) = + 88,5 %
Gewichtverlust in % : 18 % (Tod am 10. Tag).	Gewichtverlust 22%	Gewichtverlust 25 %

*) In Gramm pro Kilo und Stunde.

Tabelle III zeigt die Stoffwechselversuche an der dritten Tiergruppe, die *nur* „Splendothelan" erhielt. Die Tiere hielten Gewicht und Grundumsatz konstant, sodass also ein Einfluss des Milz — RES — Extraktes auf das Normaltier nicht zu verzeichnen ist.

Tabelle III.

Erstes Tier		Zweites Tier	
Durchschn.nüchtern-wert aus 5 Versuchen	2,15*)	Durchschn.nüchtern-wert aus 6 Versuchen	2,19*)
Durchschnittsgewicht	258	Durchschnittsgewicht	217
CO_2-Ausscheidung nach insgesamt 30 Tabletten « Splendothelan » in 13 Tagen	1,82*)	CO_2-Ausscheidung nach insgesamt 29 Tabletten « Splendothelan » in 15 Tagen	2,07*)
	= — 3 %		= — 5,5 %
Gewichtsänderung	+ 3 %	Gewichtsänderung	0 %

*) In Gramm pro Kilo und Stunde.

Schlussfolgerung:

Es wurde oben angedeutet, dass es nicht angängig ist, von einem Antagonismus — selbst wenn die Versuchsergebnisse danach aussehen — zweier Organe mit solch komplexen Funktionsgebieten wie Schilddrüse und Milz zu sprechen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dies nochmals betonen.

Zusammenfassung:

1) Es wird auf die komplexe Funktion der Milz hingewiesen, die die Tatsache erklärt, dass manche Organfunktionen der Schilddrüse z. T. von der Milz gehemmt, z. T. nicht beeinflusst, z. T. gefördert werden.

2) Extrakte aus Milz und Organen des RES haben auf den Grundumsatz und das Körpergewicht normaler Ratten keinen Einfluss.

3) Die Extrakte hemmen *nicht* einen durch Thyroxin gesteigerten Grundumsatz, bzw. Gewichtsverlust, bzw. Tod an Thyroxinvergiftung.

4) Die Grundumsatzbestimmungen wurden an Hand der CO_2-Produktion mit der neuen thermochemischen Methode (genaue Beschreibung bei [68]), die sich gut bewährte, bestimmt.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. A. *Gigon* für sein anregendes Interesse an der Arbeit und Herrn Dr. *Thurnherr* für seine Hilfe am technischen Teil herzlich zu danken.

Literatur.

1. Krayer: Arch. exp. Path. Pharm. **128**, 116.
2. Anselmino und Hoffmann: Klin. Wp. **1933**, 99.
3. Balo, Lowas, Bach und Neufeld: Arch. exp. Path. Pharm. **165**, 594 und **614**, 1932.
4. Parhon: Journ. de Physiol. et de Path. gén. **19**, 76, 1913.
   Cramer und Krause: Proc. of the roy. soc. **Ser. B, 86**, 550, 1913.
   Abelin: Bioch. Zschr. **228**, 191, 1930.
5. Abelin: ebenda **228**, 250, 1930.
6. Asher und Streuli: ebenda **36**, 359 und 87, 359 1918.
7. Adler und Lipschütz: Arch. exp. Path. Pharm. **95**, 181, 1922.
   Neuschloss: Kli. Wo. **1924**, 57.
   Ahlgreen: ebenda **1924**, 667.
   Verzar und Vasarhely: Pflügers Archiv **206**, 615, 1924.
   Rohrer: Bioch. Zschr. **145**, 154, 1924.
   Tsukamoto: Tohoku Journ. **6**, 286, 1925.
   Reinwein und Singer: Bioch. Zschr. **197**, 152.
   Dresel: Kli. Wo. **1928**, 504.
   Büngeler: Zschr. f. exp. Med. **75**, 263, 1931.
8. Ellinger: Hoppe-Seylers Zschr. **119**, 11, 1922.
   Vollmer: Arch. exp. Path. Pharm. **96**, 352, 1922.
   Grafe: D. med. Wschr. **1926**, 6.
   Anselmino, Eichler und Schlossmann: Bioch. Zschr. **205**, 481, 1929.
   Paasch und Reinwein: ebenda **211**, 468, 1929.
9. Abelin: ebenda **149**, 1924.
10. König: Arch. exp. Path. Pharm. **134**, 36, 1928.
11. Mansfeld: Pflügers Arch. **152**, 23, 1913.
12. Watrin und Florentin zitiert nach 3.
13. Mansfeld: Arch. exp. Path. Pharm. **97**, 1922.
14. Togawa: Bioch. Zschr. **109**, 1, 1920.
15. Bierry, Rathéry, Levine: Comptes r. Soc. Biol. **91**, 537, 1924.
16. Ducuing, Rouzaud, Soula: ebenda **91**, 1397, 1924.
17. Noma: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **42**, 898, 1926.
18. Goebel: Comptes r. Soc. Biol. **101**, 596.
19. Venulet: Zschr. f. exp. Med. **63**, 720, 1928.
20. Stschedrowitzki und Selzter: ebenda **76**, 369.
21. Bouisset, Rouzaud, Soula: C. r. Soc. Biol. **104**, 159, 1929.
22. Heppe und Schliephake: Zschr. f. exp. Med. **78**, 209.
23. Flaum und Schlesinger: Wien, Arch. f. Inn. Med. **23**, 97, 1932.
24. Marx: Klin. Wschr. **1931**, 1265.
25. Fiessinger, Noel und Cattein: C. r. Soc. Biol. **112**, 53, 1933
26. Fiessinger, Noel und Gothie: ebenda: **112**, 171, 1933.
27. Dietiker: Zschr. f. Biol. **86**, 485, 1927.
    Asher: Schweiz. med. Wschr. **57**, 802, 1927.
28. Tislowitz: Klin. Wschr. **1934**, 304.
29. Saintou-Emond: Gâz. Hôp. **1930, 1**, 449.

30. Tietze: Zschr. f. d. ges. Anat. Abtlg. 1 (Anat. u. Entw. gesch.) **80**, 726.
31. Grafe: Deutsch. Arch. klin. Med. **139**, **354**, 1922.
32. Gasparini: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **71**, 404.
33. Nakayama: Bioch. Zschr. **155**, 436, 1925.
34. Chahovitch: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **71**, 504.
35. Schliephake: Arch. exp. Path. Pharm. **148**, 1, 1930.
Schliephake: Zschr. f. exp. Med. **70**, 52, 1930.
36. Shingu: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **69**, 446.
37. Leites: Zschr. exp. Med. **59**, 709.
38. Schliephake und Sincke: Klin. Wschr. **1931**, 346.
39. Tanakaya: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **69**, 581.
40. Dell'Acqua und Straus: Klin. Wschr. **1933**, 1935.
41. Bauer und Hoffmann: ebenda **1933**, 1933.
42. Flaum und Lauda: zitiert nach 23.
43. Pugliese: Bioch. Zschr. **52**, 423.
Dubois: ebenda **82**, 141.
Nakao: ebenda **166**, 327 und **350**, 1925.
Asher: ebenda **190**, 456, 1927.
Asher: Schw. med. Wschr. **57**, 802, 1927.
Zih: Pflügers Arch. **218**, 736, 1928.
44. Nipperdey: D. med. Wschr. **54**, 517, 1928.
Lichtwitz: Klin. Wschr. **1929**, I.
45. Hofheinz: Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 103, 1929.
Kähler: zitiert nach Kongr. Zentr.-Bl. **54**, 644.
46. Abelin: Bioch. Zschr. **233**, 483, 1931.
Abelin: Zschr. f. exp. Med. **88**, 528, 1933.
47. Nakayama: Bioch. Zschr. **149**, 1924.
48. Bernet: ebenda **128**, 251, 1922.
49. Danoff: ebenda **93**, 1918.
50. Hauri: ebenda **98**, 1, 1919.
51. Chu Koda: ebenda **122**, 154, 1921.
52. Doubler: ebenda **122**, 161, 1921.
53. Singer: Zschr. f. exp. Med. **57**, 164, 1927.
54. Takahashi: Bioch. Zschr. **145**, 130, 1924.
55. Marine und Baumann: zitiert nach Kongr. Zentr. Bl. **30**, 191, 1924.
56. Azodi: Bioch. Zschr. **162**, 128, 1925.
57. Stolz: Wien. Arch. f. Inn. Med. **13**, 179, 1926.
58. Peracchia: zitiert nach Kongr. Zentr.-Bl. **44**, 1927.
59. Mark: Kongress für innere Med. **41**, 523, 1929.
Mark: ebenda **42**, 149, 1930.
60. Zondek: Klin. Wschr. **1925**, II.
61. Sklower: Zschr. f. vgl. Physiol. **6**, 150, 1927.
62. Kriszenski: Comptes r. Soc. Biol. **98**, 1031.
63. Hart: Pflügers Arch. **196**.
64. Nitschke: Monatszeitschr. f. Kinderheilk. **47**, 530, 1930.
65. Nitschke: ebenda **56**, 211, 1933.
66. Nitschke: ebenda **54**, 331, 1932.
67. Nitschke: ebenda **52**, 459, 1932.
68. Thurnherr: Klin. Wsch. **1934**, 180.